

A telítetlen zsírsavak cisz és *transz* izomerjeinek jelentősége a gyermekgyógyászatban

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

DR. SZABÓ ÉVA



Ph.D. program: B-414 Táplálkozástudományi vizsgálatok gyermekkorban

Témavezető: Dr. Decsi Tamás, egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Molnár Dénes, egyetemi tanár

Doktori iskola vezetője: Dr. Nagy Judit, egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Gyermekgyógyászati Klinika

2008

Rövidítések

n-6 zsírsavak:

C18:2n-6	linolsav (LA)
C18:3n-6	γ -linolénsav (GLA)
C20:3n-6	dihomo- γ -linolénsav (DHGLA)
C20:4n-6	arachidonsav (AA)

n-3 zsírsavak:

C18:3n-3	α -linolénsav (ALA)
C20:5n-3	eikozapenténsav (EPA)
C22:5n-3	dokozapenténsav (DPA)
C22:6n-3	dokozahexénsav (DHA)

transz zsírsavak:

C16:1n-7t	<i>transz</i> hexadecénsav
C18:1n-7/9t	<i>transz</i> oktadecénsav
C18:2n-6tt	<i>transz</i> oktadekadiénsav

DKA:	diabéteszes ketoacidózis
EFA:	essential fatty acid (esszenciális zsírsav)
LCPUFA:	long-chain polyunsaturated fatty acid (hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav)
NEFA:	non-esterified fatty acid (szabad zsírsav)
PC:	phosphatidylcholine (foszfatidilkolin)
PE:	phosphatidylethanolamine (foszfatidiletanolamin)
PL:	phospholipid (foszfolipid)
PUFA:	polyunsaturated fatty acid (többszörösen telítetlen zsírsav)
STE:	sterol esther (szterinészter)
TG:	triacyl-glycerol (triacyl-glicerol)

Bevezetés

A hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (long chain polyunsaturated fatty acid, LCPUFA) fontos szerepet játszanak az emberi szervezetben a sejtmembránok felépítésében, azok fluiditásának a kialakításában. A legfontosabbak ezek közül az n-3 esszenciális zsírsav, az α -linolénsav (C18:3n-3, ALA) és az n-6 esszenciális zsírsav, a linolsav (C18:2n-6, LA), valamint a belőlük képződő két hosszú szénláncú metabolit, a dokozahexénsav (C22:6n-3, DHA) és az arachidonsav (C20:4n-6, AA). A DHA és az AA fontos szerepet tölt be az idegrendszer perinatális érésében, valamint prosztaglandinok, tromboxánok, leukotriének és eikozanoidok előanyagai.

A telítetlen zsírsavak a természetben túlnyomó többségben *cisz* izomerként fordulnak elő. A *transz* zsírsavak a természetben a kérődző állatok előgyomrában zajló erjedés során keletkeznek, illetve az élelmiszeripari tevékenység során a növényi olajok olvadáspontjának növelésére alkalmazott hidrogénezés során jönnek létre. A *cisz* kettőskötés megtöri a molekula síkját a térben, míg a *transz* izomerek (a telített zsírsavakhoz hasonlóan) a térben lineáris elrendeződést mutatnak. Jórészt ebből a térszerkezeti különbségből adódik eltérő élettani hatásuk is: a *transz* zsírsavak a telített zsírsavakéhoz hasonló, míg a *cisz* izomerek élettanilag kedvezőbb hatással rendelkeznek. A *cisz* és *transz* izomerek ugyanazokat az enzimeket használják fel metabolizmusuk során, így a *transz* zsírsavak megzavarhatják az élettanilag fontos n-3 és n-6 zsírsavak metabolizmusát.

A *transz* zsírsavak az esszenciális zsírsavak metabolizmusát megzavaró esetleges hatása különösen nagy jelentőséggel bírhat a szervezet leggyorsabb növekedésének perinatális időszakában. Ebben az időszakban ugyanis a növekvő szervezetnek nagy mennyiségben van szüksége DHA-ra és AA-ra a különböző szövetek, mindenekelőtt az LCPUFA-ban gazdag idegszövet felépítéséhez.

Kérdésfelvetés és célkitűzések

Vizsgálataink alapvető célja az esszenciális zsírsavak és LCPUFA metabolitjaik a *transz* izomér zsírsavakkal való esetleges összefüggésének a tanulmányozása volt. A számunkra legizgalmasabb perinatális időszakra vonatkozó vizsgálatokat azonban célszerűen meg kellett előzniük a zsírsavháztartás szempontjából jóval stabilabb későbbi életkorra vonatkozó adatgyűjtésnek. Ezért első lépésként megvizsgáltuk a plazma és a vörösvértestmembrán lipidek zsírsavösszetételét diabéteszes gyermekekben és fiatal felnőttekben. Ezt követték vizsgálataink a *transz* zsírsavak és az LCPUFA-ellátottság a perinatális időszakban észlelhető összefüggésére vonatkozóan. A munka alapvetően három témakört ölel fel:

1.) A szénhidrátanyagcsere akut és krónikus zavarának hatása a zsírsavmetabolizmusra. Mivel a *transz* zsírsavaknak a többszörösen telítetlen zsírsavakkal való összefüggéséről az irodalmi adatok ellentmondóak, ezért először megvizsgáltuk a lehetséges hatást fiatal diabéteszes felnőttekben és kontrollokban. Másrészt célul tűztük ki, hogy a klinikára diabéteszes ketoacidózis miatt beutalt betegek plazmájának a zsírsavösszetételét hasonlítsuk össze a kezelés megkezdésekor és a ketoacidózis rendeződésekor.

2.) *Transz* zsírsavak és LCPUFA várandós anyákban és újszülöttjeikben: multicentrikus európai vizsgálat. Mivel az LCPUFA igen fontos szerepet tölt be az idegrendszer perinatális fejlődésében, ezért célunk volt megvizsgálni, vajon a *transz* zsírsavaknak van-e valamilyen összefüggése az LCPUFA-ellátottsággal a várandósság ideje alatt anyákban, valamint születéskor az újszülöttnél. Mivel a feltételezett összefüggést az anyai étrend alapvetően befolyásolhatja, ezért kihasználtuk azt a lehetőséget, hogy a kérdést az EU tudományos kutatási keretprogramjai támogatásával nemcsak magyar, de német és spanyol várandós anyákban is tanulmányozhattuk.

3.) *Transz* zsírsavak a szoptatás ideje alatt. Az anyatej zsírsavösszetétele, a csecsemő vérének zsírsavösszetétele és a csecsemő neurológiai fejlődése közötti összefüggést számos tanulmány vizsgálta, de az anyatej *transz* zsírsavtartalmát eddig csupán néhány, zömében kis elemszámú tanulmányban vizsgálták. Ezt az összefüggést szintén nemzetközi együttműködésben tanulmányoztuk, egy nagy elemszámú születési kohortot nyomon követve a szoptatás hatodik hetében, valamint a hatodik hónapjában.

Módszerek

A plazmaminták feldolgozása

A zsírsavanalízishez használt vérmintákat antikoagulánsként 2 mg/ml EDTA-t tartalmazó kémcsőbe vettük le. A mintákat 3000 RPM fordulatszámon 10 percig centrifugáltuk, majd a vérplazmát Eppendorf-csőben -80°C-on tároltuk a felhasználásig. Az analízishez a lipideket 100 µl plazmából 3 ml kloroform és 1 ml metanol keverékével vontuk ki a felolvasztást követően. A plazmalipideket vékonyréteg kromatográfiás félmagas szilikagél lemez segítségével választottuk szét foszfolipid (PL), szterinészter (STE), triacil-glicerín (TG) és szabad zsírsav (NEFA) frakciókra. A transzészterifikálás során a zsírsavakból sósavas metanollal metil-észtert képeztünk. A zsírsavak azonosítása, valamint mennyiségi meghatározása nagy felbontóképességű kapilláris gáz-folyadék kromatográffal, belső standard használatával történt.

A vörösvértestek feldolgozása

A vörösvértest masszát izotóniás sóoldattal háromszor átmostuk, majd desztillált vízzel, szobahőmérsékleten hemolizáltuk. A hemolizátumhoz 0,5% BHT-t (butilált hidroxitoluol, gyökfogó) tartalmazó jéghideg izopropil-alkoholt adtunk. A mintákat további feldolgozásig -80°C-on tároltuk. A vörösvértestmembrán lipideket vékonyréteg kromatográfiás félmagas szilikagél lemez segítségével választottuk szét foszfatidilkolin (PC) és foszfatidiletanolamin (PE) frakciókra. A minták további feldolgozása és kromatográfiás értékelése a plazmamintáknál leírt módon történt.

Az anyatejminták feldolgozása

Az anyatejmintákat feldolgozásig -80°C-on tároltuk. A mintából kapilláris csőbe felszívunk, majd 5 percig kapilláris centrifugában centrifugáltuk. Az 5 perc eltelte után megmértük a zsír és az összes tej arányát. A krematokritot és az anyatej zsírtartalmát az alábbi képletek segítségével számoltuk ki:

$$\text{Krematokrit: } \text{tejzsír} \cdot 100 / \text{összes tej}$$

$$\text{Zsír (g/dl): } (\text{krematokrit} - 0,59) / 1,46$$

Ha a tejminta krematokrit értéke 2% felett volt, az alábbi képlet alapján hígítottuk:

$$((\text{krematokrit} \cdot 10) - 10) \cdot 10$$

A hígítandó tejekhez 60°C-os izotóniás sóoldatot adtunk. A zsírsavakból sósavas metanollal metilésztereket képeztünk, majd a plazmamintáknál leírt módon történt meg a minták kromatográfiás értékelése.

Statisztikai értékelés

Az adatok statisztikai értékeléséhez Windows SPSS 11.5 programot használtunk. A két különböző csoport antropometriai értékei közötti statisztikai különbséget kétmintás Student t-próbával, míg a zsírsavakat közötti különbségeket Mann-Whitney teszttel számoltuk ki. Az azonos csoport két különböző időben mért antropometriai értékeinek összehasonlításához egymintás Student t-próbát használtunk, míg a zsírsavakat összehasonlítását Wilcoxon teszttel végeztük. A *transz* zsírsavak és a *cisz* izomerek közötti korrelációk kiszámításához a Spearman lineáris korrelációt használtuk.

1. Cisz és transz izomér telítetlen zsírsavak diabétesz mellituszban

1.1 A cisz és transz zsírsavak diabéteszes fiatal felnőttekben és kontrollokbán

Vizsgált személyek

Vizsgálatunkba 34 diabéteszes fiatal és 36 kontrollt vontunk be. Négy plazmafrakció (PL, TG, STE, NEFA) és két vörösvértestmembrán lipidfrakció (PC, PE) zsírsavösszetételét vizsgáltuk.

Eredmények

A *transz* hexadecénsav (C16:1n-7*t*) értékei szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a diabéteszes fiatal felnőttekben, mint a kontrollokbán a PL, TG és PE frakciókban. A *transz* oktadecénsav (C18:1n-7/9 *t*) és a *transz* oktadekadiénsav (C18:2n-6*tt*) értékeiben nem találtunk szignifikáns különbségeket, de az összes *transz* zsírsav értéke az STE és NEFA frakciókban szignifikánsan alacsonyabb volt a diabéteszes csoportban, mint a kontrollokbán.

Az LA értékei szignifikánsan magasabbak voltak az STE, de szignifikánsan alacsonyabbak a NEFA és a PC lipidekben diabéteszes fiatalokban mint kontrollokbán. Az AA és az összes n-6 LCPUFA értékei szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a diabéteszesekben mint a kontrollokbán a PL frakcióban. Az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA szignifikánsan alacsonyabb volt a NEFA frakcióban a diabéteszes csoportban mint a kontrollokbán. A DHA értékei szintén szignifikánsan alacsonyabbak voltak az STE, PC és PE lipidekben a diabéteszesekben mint a kontrollokbán. Az összes n-3 LCPUFA értéke szignifikánsan alacsonyabb volt az STE, TG, NEFA, PC és PE lipidekben a diabéteszes fiatalokban, mint a kontrollokbán.

Az n-3 osztva n-6 PUFA értékei szintén szignifikánsan alacsonyabbak voltak a PL, STE, PC és PE frakciókban a diabéteszes fiatalokban mint a kontrollokbán. Az n-3 osztva n-6 LCPUFA arány szignifikánsan alacsonyabb volt az összes általunk vizsgált frakcióban a diabéteszesekben mint a kontrollokbán.

A diabéteszes fiatalokban szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a *transz* oktadecénsav és a legfontosabb n-6 metabolit, az AA értékei között a PL és PE frakcióban, valamint a *transz* oktadecénsav és a DHA értékei között a PE frakcióban. A

dokozapenténsav (DPA, C22:5n-3) értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak a *transz* oktadecénsav értékeihez a PL és TG frakcióban, a *transz* oktadekadiénsav értékeihez a TG frakcióban és az összes *transz* zsírsavhoz a PL és TG frakcióban. Szignifikáns fordított arányt találtunk a *transz* oktadecénsav és az összes n-3 PUFA és az összes n-3 LCPUFA értékei között a PE frakcióban.

A kontrollokban szignifikáns negatív korrelációkat találtunk egyfelől a *transz* hexadecénsav és másfelől az AA, az összes n-6 PUFA és az összes n-6 LCPUFA, valamint a DPA, az összes n-3 PUFA és az összes n-3 LCPUFA értékei között a PC frakcióban. A *transz* oktadecénsav és az n-6 PUFA értékei szintén szignifikánsan és fordítottan aránylottak egymáshoz a PL és NEFA frakciókban. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk egyfelől az AA és másfelől a *transz* oktadecénsav és az összes *transz* zsírsav értékei között a PC frakcióban.

Következtetések

Jelen vizsgálatunkban szignifikánsan magasabb LA és AA értékeket találtunk diabéteszes fiatalokban, míg az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA, és a belőle képződő legfontosabb metabolit, a DHA értékei szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a diabéteszes csoportban mint kontrollokban. Az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavaknak az n-6 többszörösen telítetlen zsírsavakhoz viszonyított aránya, valamint az n-3 hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavaknak az n-6 hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakhoz viszonyított aránya szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutatott a diabéteszesekben mint a kontrollokban. Elmondhatjuk tehát, hogy diabéteszesekben n-6 zsírsav-túlsúly volt megfigyelhető. Ez a megfigyelésünk felveti, hogy a diabéteszes betegek diétáját célszerű lenne kiegészíteni n-3 többszörösen telítetlen zsírsavakat tartalmazó tengeri halak fogyasztásával heti 1-2 alkalommal.

A *transz* izomerek értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a diabéteszesekben. Jelen vizsgálatunkban nem készültek diétás kérdőívek, így a zsírsavbevitelről nincsenek pontos adataink, de mivel a szervezetünk nem tud *transz* zsírsavakat szintetizálni, ezek a táplálékkal kerülnek be, ezért a *transz* zsírsavak értékeiben észlelt különbségek nagy valószínűséggel a két csoport eltérő diétás bevitelével magyarázhatóak. Ugyanakkor mind a diabéteszes betegekben, mind pedig az egészséges kontrollokban szignifikáns és fordított korrelációkat észleltünk a *transz* zsírsavak és több hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav értékei között.

1.2 Cisz és transz zsírsavak változásai diabéteszes ketoacidózis során gyermekekben

A diabéteszes ketoacidózis a plazmalipidek zsírsavösszetételének alakulásával való összefüggését két vizsgálatban tanulmányoztuk. Először meghatároztuk a zsírsavértékek változásait diabéteszes ketoacidózisban (DKA) szenvedő gyermekek kicsiny csoportjában. Majd pedig nyomon követtük a változásokat egy olyan diabéteszes gyermekben, akiben csak nagyon nehezen, a diabéteszes ketoacidózis sokszoros ismétlődése után sikerült a szénhidrát-háztartást tartósan stabilizálni.

1.2.1 A plazmalipidek zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidózisban szenvedő gyermekekben

Vizsgált személyek

Kilenc gyermeket vizsgáltunk, akiket a Pécsi Gyermekklinikán diabéteszes ketoacidózis miatt kezeltek. A beteg felvételekor és a ketoacidózis rendeződését követően vettük le a vizsgálat elvégzéséhez szükséges vérmintákat. Az analízis során négy plazmafrakcióban (PL, TG, STE, NEFA) vizsgáltuk a zsírsavösszetételt.

Eredmények

Az $n-6$ esszenciális zsírsav, az LA értéke szignifikánsan csökkent a DKA rendeződésekor a PL, TG és NEFA frakciókban. A belőle képződő legfontosabb metabolit, az AA értéke a TG frakcióban bizonyult szignifikánsan magasabbnak a DKA rendeződése során, ugyanakkor az AA-ból képződő két 22 szénatomszámú metabolit (C22:4 $n-6$ és C22:5 $n-6$) értékei szignifikánsan emelkedtek a PL és NEFA frakciókban a DKA rendeződésekor. Az $n-3$ esszenciális zsírsav, az ALA értékei nem változtak szignifikánsan egyik frakcióban sem, de a belőle képződő legfontosabb metabolit a DHA értékei szignifikánsan emelkedtek a TG frakcióban a DKA rendeződésekor. A $\Delta-5$ és $\Delta-6$ deszaturációs aktivitást együttesen tükröző AA/LA hányados, valamint a $\Delta-6$ deszaturációs lépést jellemző (GLA+DHGLA)/LA hányados értéke szignifikánsan emelkedett a DKA rendeződése során a PL frakcióban.

A *transz* zsírsavak értékeiben nem találtunk szignifikáns változást a DKA rendeződése során a PL, TG és STE frakciókban, viszont a *transz* oktadecénsav és az összes *transz* zsírsav értékei szignifikánsan emelkedtek a DKA rendeződésekor a NEFA frakcióban. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk egyfelől az LA és másfelől a *transz* oktadecénsav értékei és az összes *transz* zsírsav értékei között a TG frakcióban a DKA alatt, valamint a DKA rendeződése után az LA és a *transz* oktadecénsav értékei

között a PL frakcióban és az LA és az összes *transz* zsírsav értékei között a NEFA frakcióban. Az AA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak a *transz* oktadekadiénsav értékeihez a TG frakciókban, valamint az összes *transz* zsírsavhoz az STE frakcióban DKA alatt, valamint a *transz* oktadekadiénsav értékeivel a PL, a *transz* oktadekadiénsav értékeivel az STE, és az összes *transz* zsírsav értékeivel a PL frakcióban a DKA után. Az ALA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak a *transz* oktadekadiénsav, a *transz* oktadekadiénsav és az összes *transz* zsírsav értékeihez a TG frakcióban DKA alatt, valamint a DKA rendeződésekor a *transz* oktadekadiénsav értékeihez a NEFA frakcióban, az összes *transz* zsírsav értékeihez a PL és NEFA frakciókban.

1.2.2 A plazmalipidek zsírsavösszetételének változása egy diabéteszes gyermek ismétlődő ketoacidózisai során

Vizsgált személy

Egy nehezen beállítható diabéteszes fiatal vérmintáit vizsgáltuk kilenc különböző ketoacidózis során a gyermek klinikai felvételekor, valamint a DKA rendeződése után, azaz az intravénás kezelés befejezésekor. Négy plazmafrakciót (PL, TG, STE, NEFA) vizsgáltunk. Megfigyelésünk 16. hónapjának végén sikerült a fiataalt meggyőznünk a szubkután infúziós pumpa terápia szükségességéről, mely hatására megszűntek az ismételt klinikai kezelést szükségessé tevő ketoacidózisok.

Eredmények

A zsírsavértékek változásai a PL frakcióban bizonyultak szignifikánsnak. Az n-6 esszenciális zsírsav, az LA értékei szignifikánsan csökkentek a DKA rendeződése során, míg a belőle képződő dihomó- γ -linolénsav (C20:3n-6, DHGLA) értékei szignifikánsan emelkedtek. Bár a legfontosabb metabolit, az AA értékeiben nem találtunk szignifikáns különbséget, azonban az AA-ból képződő C22:4n-6 értékei szintén szignifikánsan magasabbak voltak a DKA rendeződésekor. Az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA értékei nem változtak szignifikánsan a DKA rendeződése során, viszont a belőle képződő legfontosabb metabolit, a DHA értékei szignifikánsan emelkedtek a DKA rendeződésekor.

A Δ -5 deszaturációs lépést jellemző AA/DHGLA hányados valamint a Δ -6 deszaturációs lépést jellemző (GLA+DHGLA)/LA hányados értéke szignifikánsan magasabbnak bizonyult a DKA rendeződésekor, valamint a DKA rendeződése után. A

Δ -5 és Δ -6 deszaturációs aktivitást együttesen tükröző AA/LA hányados szintén szignifikánsan magasabb volt a DKA rendeződése után.

Következtetések

A diabéteszes ketoacidózis rendeződése során az n-6 esszenciális zsírsav, a LA értékei szignifikánsan csökkentek, míg a belőle képződő n-6 többszörösen telítetlen zsírsavak értékei szignifikánsan emelkedtek. Ezek az eredmények a LA fokozott átalakulásával magyarázhatóak. A termék/előanyag hányados alapján valószínűsíthető, hogy a DKA rendeződése alatt a Δ -6 deszaturáz enzim aktivitása fokozódik. Eredményeink megerősítik azt a korábbi feltételezésünket, hogy a zsírsavháztartás diabéteszes gyermekekben észlelhető eltérései az ételtanítól eltérő inzulinellátottsággal hozhatók összefüggésbe.

A plazmalipidek zsírsavösszetétele a DKA rendeződése során közelebb került az egészségesekre jellemző értékekhez. Eredményeink tehát felvetik annak a lehetőségét, hogy a plazma zsírsavösszetételének eltérései a diabéteszes ketoacidózis összetett anyagcserezavarában addicionális tényezőként szerepelhetnek.

Egy diabéteszes gyermek kilenc különböző ketoacidózisát észlelve hasonló eredményeket találtunk, mint amikor kilenc különböző gyermek ketoacidózisát vizsgáltuk. Az a jelenség tehát, hogy a DKA rendeződésekor az LCPUFA értékek emelkednek a diabéteszes gyermekek plazmájában függetlennek látszik a zsírsavellátottság egyéni különbözőségeitől. Az ugyanabban a betegben ismételt észlelt jelenség alátámasztja azt a korábbi megfigyelésünket, hogy a zsírsavháztartás a diabéteszre jellemző eltérései szoros összefüggésben állnak a szervezet inzulin-ellátottságával.

2. Cisz és transz izomér telítetlen zsírsavak várandós anyákban és újszülöttjeikben

2.1 Cisz és transz telítetlen zsírsavak európai várandós anyákban a várandósság ideje alatt és a szüléskor

Vizsgált személyek

A vizsgálatba spanyol, német és magyar várandós anyákat vontunk be a várandósság 20. hetében. A vizsgálatba vételkor, valamint a 30. terhességi héten és a szüléskor mindhárom országban a kollégák megmérték az anyák testmagasságát, testtömegét, vérnyomását és részletes szociális és táplálkozási kérdőívet töltettek ki és vénás vérmintát vettek. A vizsgálatba csak olyan egészséges várandósokat vontunk be, akiknek egyes (nem iker) terhessége komplikációmentes volt.

A vizsgálatnak része volt egy szupplementációs vizsgálat is, ahol a várandós anyákat négy csoportra osztottuk és a várandósság 20. hetétől vagy 500 mg dokozahexénsavat, vagy 400 mg 5-metil-tetrahidro-fólsavat, vagy 500 mg dokozahexénsavat és 400 mg 5-metil-tetrahidro-fólsavat, vagy placebót kaptak a szülésig. Mivel a szupplementáció megváltoztathatja a *transz* zsírsavaknak a többszörösen telítetlen zsírsavakkal való esetleges összefüggését, így a várandósság 30. hetében és a szüléskor csak a placebót kapott csoport vérmintáit értékeltük.

Eredmények

A várandósság 20. hetében a PC frakcióban a *transz* hexadecénsav értékei szignifikánsan magasabbak voltak a német, mint a spanyol és a magyar várandós anyákban. A PE frakcióban a magyar várandós anyákban szignifikánsan alacsonyabbak voltak az általunk vizsgált *transz* zsírsavak értékei, mint a másik két nemzet anyáiban.

A várandósság 20. hetében az n-6 esszenciális zsírsav, az LA értékei csak a spanyol várandós anyákban a PC frakcióban aránylottak szignifikánsan és negatívan a *transz* oktadekadiénsav értékeihez. Viszont a legfontosabb n-6 metabolit, az AA értékei és szinte az összes általunk vizsgált *transz* zsírsav értékei között szignifikáns negatív korreláció volt mindhárom európai nemzetben mindkét vörösvértestmembrán frakcióban.

Az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA és a *transz* zsírsavak között nem találtunk összefüggést a PC frakcióban, ugyanakkor a PE frakcióban az összes általunk vizsgált *transz* zsírsavval szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a spanyol, a *transz*

oktadecénsavval és összes *transz* zsírsavval a német várandós anyákban. A legfontosabb n-3 metabolit, a DHA értékei szignifikánsan fordítottan aránylottak az összes általunk vizsgált *transz* zsírsavhoz a német anyákban a PC frakcióban, valamint a német és spanyol anyákban a PE frakcióban. Szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a DHA és a *transz* oktadecénsav valamint az összes *transz* zsírsav értékei között a spanyol és magyar anyákban a PC frakcióban, és szintén negatív korrelációt találtunk a *transz* oktadekadiénsav értékeivel a spanyol anyákban a PC frakcióban.

A várandósság 30. hetében a PC frakcióban a *transz* hexadecénsav értékei szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a spanyol, mint a magyar várandós anyákban. A *transz* oktadecénsav értékei szignifikánsan magasabbak voltak a spanyol, mint a német és a magyar várandós anyákban. A PE frakcióban szintén a spanyol várandós anyák *transz* oktadecénsav értékei bizonyultak a legmagasabbaknak. Az összes *transz* zsírsav értékei szintén szignifikánsan magasabbak voltak a spanyol, mint a német várandós anyákban.

A várandósság 30. hetében szignifikáns negatív korrelációkat találtunk az esszenciális zsírsav LA és a *transz* oktadecénsav, a *transz* oktadekadiénsav és összes *transz* zsírsav értékei között spanyol várandós anyákban a PC frakcióban, míg szignifikáns pozitív korrelációt találtunk magyar várandós anyákban a *transz* oktadecénsav és az összes *transz* zsírsav értékeivel a PE frakcióban. A legfontosabb n-6 metabolit, az AA és az összes általunk vizsgált *transz* zsírsav értékei között szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a német várandós anyák vérének PC és PE frakcióiban. A másik két nemzet várandós anyáinak vérében nem találtunk negatív összefüggést a *transz* izomerek és az AA értékei között a PC frakcióban, ugyanakkor a PE frakcióban szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a *transz* oktadecénsav és összes *transz* zsírsav értékeivel a német, valamint a *transz* oktadekadiénsav értékeivel a magyar várandós anyák vérében. A legfontosabb n-3 metabolit, a DHA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak az összes általunk vizsgált *transz* zsírsavhoz a német várandós anyákban a PC és PE frakciókban. Szintén szignifikáns negatív korrelációt találtunk a *transz* oktadecénsavval a spanyol anyákban a PC és PE frakciókban, valamint az összes *transz* zsírsavval a PE frakcióban.

A szüléskor nem találtunk szignifikáns különbséget a három nemzet várandós anyáinak *transz* zsírsavértékei között sem a PC, sem pedig a PE frakcióban.

A szüléskor az esszenciális zsírsav LA és az általunk vizsgált *transz* zsírsavak között nem találtunk szignifikáns összefüggést egyik nemzetben sem. Viszont a

legfontosabb n-6 metabolit, az AA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak az összes általunk vizsgált *transz* zsírsavhoz a spanyol anyákban a PE frakcióban. Szignifikáns negatív korrelációkat találtunk az ALA és a *transz* oktadecénsav valamint az összes *transz* zsírsav értékei között spanyol anyákban a PE frakcióban. A legfontosabb n-3 metabolit, a DHA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak a *transz* hexadecénsav értékeihez a PC frakcióban, valamint a *transz* oktadecénsav és az összes *transz* zsírsav értékeihez a PE frakcióban.

Következtetések

Jelen vizsgálatunkban szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a *transz* zsírsavak és az élettanilag fontos n-3 és n-6 hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak értékei között a várandósság 20. hetében. Ez a negatív korreláció végig megfigyelhető volt a várandósság 30. hetében, valamint a szüléskor is. Mivel az emberi szervezetben nem képződnek *transz* zsírsavak, ezért az anyai keringésben észlelt *transz* zsírsavaknak az étrendből kell származniuk (a spanyol, német és magyar anyák vérmintáinak *transz* zsírsavtartalma közötti különbség az eltérő diétás bevitellel magyarázható). Mivel az AA és DHA fontos szerepet játszanak a magzati idegrendszer fejlődésében, ezért a magasabb anyai *transz* zsírsavbevitel megzavarhatja az anyát, és így a magzat n-3 és n-6 többszörösen telítetlen zsírsav ellátottságát.

2.2 Cisz és transz zsírsavak európai újszülöttek köldökzsínór-vérében

Vizsgált személyek

A szupplementációs vizsgálatban részt vett azon anyák újszülöttjeit vizsgáltuk, akik a várandósságuk alatt placebót kaptak. A megszületéskor a köldökzsínórból vettünk vérmintát és a későbbiekben ezt dolgoztuk fel.

Eredmények

A spanyol, német és magyar újszülöttek köldökzsínór vérének *transz* zsírsavtartalma között nem találtunk szignifikáns különbségeket sem a PC, sem a PE frakciókban.

Az esszenciális zsírsav LA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak a *transz* oktadecadiénsav értékeihez a német újszülöttek köldökzsínórvérének PC frakciójában. A legfontosabb n-6 metabolit, az AA értékei viszont szignifikánsan és fordítottan aránylottak az összes általunk vizsgált *transz* zsírsav értékeihez spanyol újszülöttekben a PC és PE frakciókban. Szintén szignifikáns negatív korrelációkat

találtunk a *transz* hexadecénsavval magyar újszülöttekben a PC frakcióban, valamint német újszülöttekben az összes *transz* zsírsavval a PE frakcióban.

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az esszenciális ALA és a *transz* oktadecénsav értékei között német újszülöttekben a PC frakcióban. A DHA értékei szignifikáns negatív korrelációban voltak a *transz* oktadecénsav, a *transz* oktadekadiénsav és az összes *transz* zsírsav értékeivel spanyol újszülöttekben a PC frakcióban.

Következtetések

Az újszülöttek köldökzsinórvérében talált *transz* zsírsavak az anyai vérből származnak, így az anyai táplálkozást tükrözik. Az újszülöttekben, a várandós anyákhoz hasonlóan, szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a *transz* izomerek és a két legfontosabb hosszú szénláncú metabolit, az AA és a DHA értékei között. Ezek az eredmények felvetik, hogy a *transz* zsírsavak várandósság alatti bevitele megzavarhatja a magzat az idegrendszer perinatális fejlődésében fontos szerepet játszó metabolitokkal való ellátottságát.

A további tudományos kutatómunka szemszögéből pedig eredményeink azt mutatják, hogy a *transz* izomér telítetlen zsírsavakat befolyásoló tényezőnek kell tekinteni a várandós anyák étrendjének DHA kiegészítését tanulmányozó vizsgálatokban.

3. Cisz és transz telítetlen zsírsavak az anyatejben

3.1 Cisz és transz telítetlen zsírsavak a szoptatás hatodik hetében

Vizsgált személyek

A prospektív születési kohort vizsgálatba azokat a várandós asszonyokat vontuk be, akik az Ulmi Egyetem Szülészeti Klinikáján jelentkeztek és egészséges, időre született újszülöttet szültek. Azokat az anyákat kizártuk a további vizsgálatból, akiknek a gyermeke a 32. gesztációs hét előtt jött világra, vagy 2500 g alatti súllyal született, vagy az újszülöttet a születés után a neonatális intenzív osztályra szállították. Továbbá kizártuk azokat az anyákat, akik nem értettek németül vagy törökül vagy oroszul, és azokat az anyákat, akik a szülés után rögtön elhagyták a szülészeti osztályt.

A szülés után hat héttel telefonon 1024 (96%) anyával vették fel a német kollégák sikeresen a kapcsolatot, közülük 786 (76,7%) szoptatott még mindig és 769 (az előző érték 97,8%-a) anyától sikerült tejmintát gyűjteni. A szoptató anyákat védőnő látogatta meg és 10 ml tejmintát gyűjtött, amit rögtön lefagyasztott.

Eredmények

Bár a 16 szénatomszámú *transz* hexadecénsav és az n-6 esszenciális zsírsav, az LA értékei között nem találtunk szignifikáns összefüggést, a belőle képződő metabolitok, a DHGLA és az AA értékei gyenge, de szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a *transz* hexadecénsavval. Szintén szignifikáns egyenes arányt találtunk a *transz* hexadecénsav és az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA értékei között.

Szignifikáns és erős negatív korrelációkat találtunk a 18 szénatomszámú *transz* telítetlen zsírsav, a *transz* oktadecénsav és az n-6 esszenciális zsírsav, az LA valamint a belőle képződő γ -linolénsav (C18:3n-6, GLA), DHGLA és AA értékei között. Az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA és a belőle képződő eikozapenténsav (C20:5n-3, EPA), DPA és DHA értékei szintén szignifikánsan és fordítottan aránylottak a *transz* oktadecénsav értékeihez. Ehhez hasonlóan, szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a *transz* oktadekadiénsav valamint az LA és a belőle képződő DHGLA és AA értékei között. A *transz* oktadekadiénsav és az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA valamint a belőle képződő EPA, DPA és DHA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak egymáshoz.

Az összes *transz* zsírsav szignifikáns negatív korrelációt mutatott az esszenciális n-6 zsírsav, az LA és a belőle képződő DHGLA és az AA értékeivel. Szintén szignifikáns fordított arányt találtunk az összes *transz* zsírsav valamint az esszenciális n-3 zsírsav, az ALA és a belőle képződő EPA és DHA értékei között. Egyfelől az összes *transz* zsírsav és másfelől az n-6 PUFA valamint az összes n-6 LCPUFA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak egymáshoz. Az összes *transz* zsírsav és az összes n-6 LCPUFA között talált negatív korreláció erősebbnek bizonyult az összes *transz* zsírsav és az n-6 PUFA között talált negatív korrelációnál.

3.2 Cisz és *transz* telítetlen zsírsavak a szoptatás hatodik hónapjában

Vizsgált személyek

A vizsgálatba az Ulmi születési kohort vizsgálatban részt vett anyákat vizsgáltuk. A szülés után hat hónappal telefonon vették fel a német kollégák az anyákkal a kapcsolatot, és 462 anyától sikerült tejmintát gyűjteni.

Eredmények

A 16 szénatomszámú *transz* hexadecénsav és az n-6 esszenciális zsírsav, az LA, valamint a belőle képződő legfontosabb metabolit, az AA értékei között nem találtuk szignifikáns összefüggést, de szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a *transz* hexadecénsav és a GLA értékei között. Szintén nem találtunk szignifikáns összefüggést a *transz* hexadecénsav és az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA és a legfontosabb metabolit, a DHA értékei között, de a *transz* hexadecénsav értékei az EPA értékeivel szignifikánsan pozitívan, míg a DPA értékeivel szignifikánsan és negatívan aránylottak egymáshoz.

Szignifikáns és erős negatív korrelációkat találtunk a 18 szénatomszámú *transz* oktadecénsav és az esszenciális zsírsav LA és a belőle képződő GLA, DHGLA és AA értékei között. Szintén szignifikáns negatív korrelációt találtunk a *transz* oktadecénsav valamint az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA és két metabolitja, az EPA és DPA értékei között. A *transz* oktadecénsav és a legfontosabb n-3 metabolit, a DHA értékei közötti összefüggés nem bizonyult szignifikánsnak. Szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a *transz* oktadekadiénsav valamint az esszenciális zsírsav LA, és a belőle képződő GLA és AA értékei között. A *transz* oktadekadiénsav és az esszenciális zsírsav ALA értékei között nem találtunk szignifikáns összefüggést, de a *transz* oktadekadiénsav és a

legfontosabb n-3 metabolitok, az EPA, a DPA és a DHA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak egymáshoz.

Az összes *transz* zsírsav értékei szignifikáns negatív korrelációt mutattak az n-6 esszenciális zsírsav, az LA és legfontosabb metabolitja, az AA, valamint az n-3 esszenciális zsírsav, az ALA értékeivel, viszont nem találtunk szignifikáns összefüggést az összes *transz* zsírsav és a DHA értékei között. Az összes *transz* zsírsav és az n-6 PUFA valamint az összes n-6 LCPUFA értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak egymáshoz.

Következtetések

Következtetéseink súlyát több tényező erősíti. Vizsgálatunkban szoptató anyák igen nagy csoportját vizsgáltuk: az általunk vizsgált anyák száma közel kétszerese volt az irodalomban fellelhető, a *transz* zsírsavak és többszörösen telítetlen zsírsavak közötti összefüggést a szoptatás alatt vizsgáló három közleményben tárgyalt összes anya számának. Vizsgálatunk eredményét erősíti még, hogy a szoptató anyák viszonylag homogén csoportját tanulmányoztuk a szoptatás hatodik hetében.

Jelen születési kohort vizsgálatunkban szignifikáns negatív korrelációkat találtunk a 18 szénatomszámú *transz* telítetlen zsírsavak, a *transz* oktadecénsav és *transz* oktadekadiénsav valamint a hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak között a szoptatás hatodik hetében az anyatejben. Nem találtunk ugyanakkor negatív korrelációt a 16 szénatomszámú *transz* telítetlen zsírsav és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen metabolitok között. Mivel a *cisz* és *transz* izomerek ugyanazokat az enzimeket használják fel metabolizmusuk során, ezért eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy a 18 szénatomszámú *transz* izomerek csökkenthetik az anyatej hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavtartalmát.

A szoptatás hatodik hónapjában még mindig erős negatív korrelációkat találtunk a *transz* oktadecénsav és *transz* oktadekadiénsav valamint a legfontosabb n-3 és n-6 zsírsavak értékei között.

Mivel az anyatejben talált *transz* zsírsavak az anya étrendjéből kell hogy származzanak, ezért jelen eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy az anyai *transz* zsírsavbevitel hosszabb távon megzavarhatja a szoptatott csecsemők idegrendszerének fejlődésében fontos szerepet betöltő hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottságát.

A vizsgálatok új eredményei

1. Diabéteszes fiatal felnőttekben szignifikánsan alacsonyabb n-3 és magasabb n-6 zsírsavértékeket találtunk, mint egészséges kontrollokban.
2. Az irodalomban először vizsgáltuk klinikai körülmények között a diabéteszes ketoacidózis hatását a plazmalipidek zsírsavösszetételére. Kimutattuk, hogy a ketoacidózis rendeződésekor az esszenciális zsírsavak százalékos aránya csökken, ugyanakkor a belőlük képződő hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak százalékos aránya növekszik. Ezek a változások az esszenciális zsírsavak metabolizmusának az inzulin hatására bekövetkező fokozódására utalnak.
3. Egy diabéteszes fiatal ismétlődő ketoacidózisai során a táplálkozás egyének közötti különbségeinek hatásait kizárva megerősítettük a fenti megfigyelésünket.
4. Szignifikáns negatív összefüggést találtunk a vörösvértestmembrán lipidek *transz* zsírsav értékei és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak értékei között várandós anyákban a várandósság 20. és 30. hetében, valamint a szüléskor.
5. Az újszülöttek köldökzinórvérének vörösvértestmembrán lipidjeiben szintén szignifikáns negatív korrelációt találtunk a *transz* zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak értékei között.
6. Szoptató anyák igen nagyszámú csoportjának anyatejmintáiban a *transz* izomerek és a többszörösen telítetlen zsírsavak értékei szignifikánsan és fordítottan aránylottak egymáshoz a szoptatás hatodik hetében.
7. A születési kohort vizsgálatban tovább követett anyák a szoptatás hatodik hónapjában még mindig nagy csoportjában továbbra is negatív korrelációkat találtunk a *transz* izomerek és a többszörösen telítetlen zsírsavak értékei között.

Az eredmények gyakorlati felhasználása

1. A fiatal felnőtt diabéteszesekben talált, az egészségeseknél alacsonyabb n-3 többszörösen telítetlen zsírsavellátottság valamint a diabéteszes ketoacidózis rendeződésekor az n-6 többszörösen telítetlen zsírsavaknak az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavakhoz viszonyított arányának csökkenése felveti a diabéteszesek diétájának tengeri eredetű, n-3 zsírsavakban gazdag élelmiszerekkel való kiegészítését.
2. A várandósság alatti *transz* zsírsavbevitel befolyásolhatja a magzati idegrendszer érése szempontjából fontos hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal való ellátottságot, ezért célszerű lehet a várandósokat a következő diétás tanácsokkal is ellátni: csökkentsék étkezésükben a hidrogénezett olajokat nagy mennyiségben tartalmazó margarínok, olajban sütött ételek, bolti kekszek és kész sütemények mennyiségét.
3. A szoptató anyák anyatejmintáiban a *transz* zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között talált negatív korrelációk alapján célszerű lenne a szoptató anyáknak is a *transz* zsírsavak kisebb étrendi bevitelét tanácsolni.
4. A *transz* zsírsavak étrendi bevitelét figyelembe kell venni minden olyan tudományos vizsgálat megtervezésekor, amelyben várandós vagy szoptató anyák étrendjét hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal kiegészítve tanulmányozzák a zsírsavellátottság alakulását.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Dr. Molnár Dénes egyetemi tanárnak, aki Ph.D. programjában lehetőséget biztosított munkám elvégzéséhez. Köszönet illeti a külföldi kollégákat is: a NUHEAL vizsgálatot Spanyolországban, Granadában koordináló Cristina Campoy professzort és munkatársait, valamint Németországban, Münchenben Berthold Koletzko professzort és kollégáit. Köszönetet szeretnék mondani a születési kohort vizsgálatot végző ulmi és heidelbergi kollégáknak, különösképpen Maria Weyermann doktornőnek, aki a statisztikai értékelésben volt segítségemre. Szeretném megköszönni Günther Boehm professzornak, hogy a születési kohort mintáit rendelkezésünkre bocsátotta, valamint az ESPGHAN Nutrition Summer School továbbképzésen való részvételemet támogatta. Szeretném megköszönni az asszisztensek és kollégák munkáját, akik a mintavételekben segítettek. Köszönöm Marosvölgyi Tamásnak és dr. Burus Istvánnak a laboratóriumi munkában és a kromatogrammok értékelésében nyújtott segítségét. Külön köszönet illeti témavezetőmet, Dr. Decsi Tamás egyetemi tanárt, aki folyamatosan támogatott és hasznos tanácsokkal látott el, valamint lehetőséget biztosított a tudásom gyarapítására kongresszusokon és továbbképzéseken. Szeretnék még köszönetet mondani családomnak is támogatásukért és türelmükért, amivel segítettek az értekezésem elkészítésében.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Decsi T, Campoy C, Demmelmair H, **Szabó É**, Jakobik V, Dolz V, Koletzko B: Várandós anyák étrendjének kiegészítése halolajeredetű n-3 zsírsavakkal: a "NUHEAL" nemzetközi vizsgálat. *Gyermekgyógyászat* 56: 322-327, 2005.
2. **Szabó É**, Soltész Gy, Kozári A, Erhardt É, Marosvölgyi T, Decsi T: A diabéteszes ketoacidosis rendeződésének hatása a plazma zsírsavösszetételére. *Tavaszi Szél 2005, Konferenciakiadvány, (ISBN 963 218 368 1)*, 356-359, 2005.
3. Decsi T, **Szabó É**, Kozári A, Erhardt É, Marosvölgyi T, Soltész Gy: Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of diabetic children during and after diabetic ketoacidosis. *Acta Paediatrica* 94: 850-855, 2005. (Hatástényező₂₀₀₅: 1,128)
4. **Szabó É**: Régi problémák fiatalok szemszögéből - A *transz* és az esszenciális zsírsavak összefüggései. *Medical Tribune*, IV. évf. 4. szám, 14, 2006.
5. **Szabó É**, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy, Decsi T: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis ismétlődése során. *Gyermekgyógyászat* 57: 131-135, 2006.
6. **Szabó É**, Lohner Sz, Molnár D, Decsi T: A *transz* izomér telítetlen zsírsavak kedvezőtlen hatásai a perinatális időszakban. *Gyermekeorvos Továbbképzés* 5: 129-132, 2006.
7. **Szabó É**, Jakobik V, Marosvölgyi T, Decsi T: A méhen belüli tápanyag-ellátottság a gyermekkorra áthúzódó kognitív hatásai *Gyermekeorvos Továbbképzés* 6: 48-53, 2007.
8. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Negatív korreláció az anyatej *transz* oktadecénsav és hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavtartalma között. *Grastyán Endre Szakkollégium Tanulmánykötetei* 6. (ISBN: 978-963-642-214-1) 63-68, 2007.
9. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: Trans octadecenoic acid and trans octadecadienoic acid are inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk: results of a large birth cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition* 85: 1320-1327, 2007. (Hatástényező₂₀₀₇: 6,603)
10. Decsi T, **Szabó É**, Burus I, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy: Low contribution of n-3 polyunsaturated fatty acids to plasma and erythrocyte

membrane lipids in diabetic young adults. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids* 76: 159-164, 2007. (Hatástényező₂₀₀₇: 2,000)

11. **É Szabó**, T Marosvölgyi, A Kozári, É Erhardt, Gy Soltész and T Decsi: Long-chain polyunsaturated fatty acids in a diabetic teenager during and after nine repeated episodes of diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* (közlésre elfogadva, Hatástényező₂₀₀₇: 2,314)
12. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: A transz zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak közötti összefüggés az anyatejben. *Gyermekgyógyászat* 59: 296-299, 2008.

Előadások az értekezés témakörében (első szerzőként)

1. **Szabó É**, Decsi T, Marosvölgyi T, Minda H, Burus I, Soltész Gy: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis rendeződésekor. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2003. évi Nagygyűlése, Szeged, 2003.
2. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women. 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Párizs, 2004. (poszterprezentáció)
3. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: *Transz* izomér zsírsavak és az esszenciális zsírsavak metabolizmusa várandós anyákban. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2004. Évi Nagygyűlése, Debrecen, 2004.
4. **Szabó É**, Decsi T, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis ismétlődése során. Fiatal Gyermekorvosok Országos Találkozója, Budapest, 2005.
5. **Szabó É**, Soltész Gy, Kozári A, Erhardt É, Marosvölgyi T, Decsi T: A diabéteszes ketoacidosis rendeződésének hatása a plazma zsírsavösszetételére. Tavaszi Szél Konferencia, Debrecen, 2005.
6. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: A *transz* zsírsavak és az esszenciális zsírsavak közötti összefüggés európai újszülöttekben. Magyar Gyermekorvosok Társasága 2005. évi Nagygyűlése, Balatonszárszó, 2005.

7. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: A *transz* zsírsavak és az esszenciális zsírsavak közötti összefüggés magyar várandós anyákban és újszülöttjeikben. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXII. Tudományos Ülése, Eger, 2005.
8. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A *transz* oktadecénsav és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között negatív korreláció van az anyatejben. Semmelweis Egyetem Ph.D. Tudományos Napok, Budapest, 2006.
9. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Negatív korreláció az anyatej *transz* oktadecénsav és hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavtartalma között. 4. Grastyán Konferencia, Országos Interdiszciplináris Konferencia, Pécs, 2006.
10. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Trans octadecenoic acid is inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk. 39th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Dresden, 2006.
11. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A 18 szénatomot tartalmazó *transz* zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között negatív korreláció van az anyatejben. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXIII. Tudományos Ülése, Lillafüred, 2006.
12. **Szabó É**, Jakobik V, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jimenez M, Demmelmair H, Decsi T: Trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women at mid-gestation. ESPGHAN Young Investigators Research Forum, Schliersee, 2007.
13. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk at the 6th month of lactation. 40th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Barcelona, 2007. (poszterprezentáció)
14. **Szabó É**, Boehm G, Beerman C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A *transz* zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak közötti

összefüggés az anyatejben a szoptatás hatodik hónapjában. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXIV. Tudományos Ülése, Pécs, 2007.

15. **Szabó É**, Boehm G, Beerman C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A cisz és transz izomér telítetlen zsírsavak közötti összefüggés az anyatejben. A Magyar Gyermekorvos Társaság 2008. évi Nagygyűlése, Szeged, 2008. (poszterprezentáció)
16. **É Szabó**, G Boehm, C Beermann, M Weyermann, H Brenner, D Rothenbacher, T Decsi: Correlations between cis and trans fatty acids in human milk both at the 6th week and 6th month of lactation. 2nd Congress of the European Academy of Paediatrics, Nice, 2008. (poszterprezentáció)

Idézhető (folyóiratban megjelent) előadáskivonatok az értekezés témakörében

1. **Szabó É**, Decsi T, Marosvölgyi T, Minda H, Burus I, Soltész Gy: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis rendeződésekor. *Gyermekgyógyászat* 54 (Supplementum 1): S137, 2003.
2. Decsi T, Minda H, **Szabó É**, Erhardt É, Kozári A, Marosvölgyi T, Burus I, Soltész Gy: Fatty acid composition of plasma lipids during and after diabetic ketoacidosis. *Pediatric Research* 54 (4): 600, 2003.
3. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: *Transz* izomér zsírsavak és az esszenciális zsírsavak metabolizmusa várandós anyákban. *Gyermekgyógyászat* 55 (Supplementum 2): S99, 2004.
4. Campoy C, Marchal G, Decsi T, Cruz M, **Szabó É**, Demmelmair H, Rodríguez M, Rivero M, Koletzko B: Spanish pregnant women's plasma phospholipids LC-PUFAs concentrations & its influence on their newborns. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S11, 2004.
5. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S101, 2004.

6. Kovács A, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S512, 2004.
7. Campoy C, Caño A, Decsi T, Jerez A, **Szabó É**, Demmelmair H, Rodríguez M, Rivero M, Koletzko B: Spanish pregnant women's plasma phospholipids LC-PUFAs concentrations & its influence on their newborns. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S534, 2004.
8. Decsi T, Campoy C, Demmelmair H, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Jiménez M, Koletzko B: Do trans isomeric fatty acids interfere with the metabolism of long-chain polyunsaturates in expecting women? *Pediatric Research* 63(3): 475, 2004.
9. Dolz V, Campoy C, Molloy A, Scott J, Marchal G, Decsi T, **Szabó É**, Koletzko B: Homocysteine, folate & methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C→T polymorphism in Spanish pregnant woman and in their offspring. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40 (5): 623-24, 2005.
10. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: A *transz* zsírsavak és az esszenciális zsírsavak közötti összefüggés európai újszülöttekben. *Gyermekgyógyászat* 56 (Szupplementum 1): S136, 2005.
11. Kovács A, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in pregnant women. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 569: 164-165, 2005.
12. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Trans octadecenoic acid is inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42 (5): e6-7, 2006.
13. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk at the 6th month of lactation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 44 (Supplement 1): e316, 2007.
14. Marosvölgyi T, Campoy C, Koletzko B, **Szabó É**, Jakobik V, Perdillo S, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-

chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte lipids at mid-gestation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 44 (Supplement 1): e318, 2007.

15. T. Marosvölgyi, C. Campoy, B. Koletzko, **É. Szabó**, V. Jakobik, M. Jimenez, H. Demmelmair, T. Decsi: Trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids are inversely correlated in erythrocyte membrane lipids at mid-gestation. *Acta Paediatrica* 96 (Supplement 456): 137, 2007.

Idézhető (folyóiratban megjelent) előadáskivonatok az értekezés témakörén kívül

1. **Szabó É**, Marosvölgyi T, Erhardt É, Molnár D, Decsi T: A palmitolénsav magas aránya elhízott gyermekek plazmalipidjeiben. *Gyermekegyógyászat* 57: 255-256, 2006.
2. **Szabó É**, Marosvölgyi T, Erhardt É, Molnár D, Decsi T: Plazmalipidek palmitolénsav értékei elhízott gyermekekben. *Gyermekegyógyászat* 57: *Szupplementum 1*: S73, 2006.
3. Marosvölgyi T, **Szabó É**, Erhardt É, Molnár D, Decsi T: High contribution of palmitoleic acid to plasma lipid classes in obese children with and without metabolic risk factors related to obesity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42: e83, 2006.
4. Tárnok A, Horváth M, Papp K, **Szabó É**, Jakobik V, Decsi T: Low contribution of eicosapentaenoic and dihomo-gamma-linolenic acids to plasma lipids in children with celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42: e18, 2006.
5. Decsi T, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Erhardt É, Molnár D: Palmitoleic acid, an indicator of endogenous lipogenesis in plasma lipids of obese children with and without metabolic risk factors related to obesity. *Obesity Reviews* 8: s41, 2007.

IMPORTANCE OF CIS AND *TRANS* ISOMERIC POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN PAEDIATRICS

Ph.D. Thesis

ÉVA SZABÓ M.D.



Ph.D. subprogram: B-414 Nutritional investigations in childhood

Supervisor: Prof. Dr. Decsi Tamás

Subprogram leader: Prof. Dr. Molnár Dénes

Ph.D. program leader: Prof. Dr. Nagy Judit

University of Pécs, Pécs, Faculty of Medicine

Department of Paediatrics

2008

Abbreviations

n-6 fatty acids:

C18:2n-6:	linoleic acid (LA)
C18:3n-6:	γ -linolenic acid (GLA)
C20:3n-6:	dihomo- γ -linolenic acid (DHGLA)
C20:4n-6:	arachidonic acid (AA)

n-3 fatty acids:

C18:3n-3:	α -linolenic acid (ALA)
C20:5n-3:	eicosapentaenoic acid (EPA)
C22:5n-3:	docosapentaenoic acid (DPA)
C22:6n-3:	docosahexaenoic acid (DHA)

trans fatty acids:

C16:1n-7t:	<i>trans</i> hexadecenoic acid
C18:1n-7/9t:	<i>trans</i> octadecenoic acid
C18:2n-6tt:	<i>trans</i> octadecadienoic acid

DKA:	diabetic ketoacidosis
EFA:	essential fatty acid
LCPUFA:	long-chain polyunsaturated fatty acid
NEFA:	non-esterified fatty acid
PC:	phosphatidylcholine
PE:	phosphatidylethanolamine
PL:	phospholipid
PUFA:	polyunsaturated fatty acid
STE:	sterol ester
TG:	triacyl-glycerol

Introduction

Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) play an important role in the human body in building up cell membranes and in maintaining of their fluidity. The most important fatty acids are the n-3 essential fatty acid, α -linolenic acid (C18:3n-3, ALA) and the n-6 essential fatty acid, linoleic acid (C18:2n-6, LA), as well as their two long-chain metabolites, docosahexaenoic acid (C22:6n-3, DHA) and arachidonic acid (C20:4n-6, AA). DHA and AA play an important role in the perinatal maturation of the nervous system, and as precursors of prostaglandins, thromboxans and leucotriens.

Unsaturated fatty acids are usually found in the nature in *cis* configuration. *Trans* fatty acids are produced in the stomach of ruminants during the fermentation in their rumen, and during hydrogenization of oils to increase melting point of vegetable oils during food industrial activities. *Cis* double bond breaks the molecule, while *trans* isomers (similar to saturated fatty acids) are linear in space. Mostly from this different configuration arise their different physiological effects: *trans* fatty acids have similar atherogenic effects like saturated fatty acids, while *cis* isomers have more beneficial physiological effects. *Cis* and *trans* isomers use the same enzymes during their metabolism, so *trans* fatty acids may disturb the metabolism of the physiologically important n-3 and n-6 fatty acids.

The potential effect that *trans* fatty acids may disturb the metabolism of essential fatty acids may have great importance in the perinatal period fastest neural growth and differentiation of the organism. During this perinatal period, the growing organism needs great amounts of DHA and AA for building up different tissues, first of all for building up neural tissues rich in LCPUFA.

Background and aims

The principal aim of our studies was to investigate, on the one hand, the possible correlation between essential fatty acids and their LCPUFA metabolites and *trans* isomeric fatty acids, on the other hand, the for us most exciting investigations concerning the perinatal period had to be preceded by data collection on fatty acid supply in more stable later ages. So as first step we determined the fatty acid composition of plasma and erythrocyte membrane lipids of diabetic children and young adults. This was followed by our studies on the relationship between *trans* fatty acids and LCPUFA supply in the perinatal period. The work consists of three topics:

1.) Influence of the acute and chronic disturbance of carbohydrate metabolism on fatty acid metabolism. Because data about the relationship between *trans* fatty acids and polyunsaturated fatty acids in the literature are contradictory, first we investigated the possible effect in young diabetic adults and controls. We also aimed to compare fatty acid composition of plasma lipids in children hospitalized in our department because of diabetic ketoacidosis at the beginning of the therapy and after ketoacidosis.

2.) *Trans* fatty acids and LCPUFAs in expecting mothers and their newborns: European multicentre study. Because LCPUFAs play an important role in the perinatal development of the neural system, our aim was to investigate, whether *trans* fatty acids are related to LCPUFA supply during pregnancy in mothers, and at birth in their newborns. Because the supposed relationship can be profoundly influenced by the maternal diet, we used the possibility to study this question with the support of the EU scientific research framework not only in Hungarian, but in German and Spanish expecting mothers too.

3.) *Trans* fatty acids during lactation. Many studies investigated the relationship between the fatty acid composition of human milk, fatty acid composition of the infant's blood and the neurological development of the infant, but the *trans* fatty acid content of human milk was investigated only in few studies covering low number of subjects. This relationship was also investigated in an international collaboration in a sizeable birth cohort study both at the 6th week and the 6th month of lactation.

Methods

Processing of plasma samples

Blood samples were drawn into tubes containing 2 mg/ml EDTA as anticoagulant. Samples were centrifuged on 3000 RPM for 10 minutes, and after that the plasma samples were stored in Eppendorf tubes on -80°C until use. For analysis lipids were extracted from 100 µl plasma with a mixture of 3 ml chloroform and 1 ml methanol after melting. Plasma lipids were separated with thin layer chromatography to phospholipid (PL), sterol ester (STE), triacyl-glycerol (TG) and non-esterified fatty acid (NEFA) fractions. During transesterification fatty acid methyl esters were made with a hydrochloric acid methanol. Identification and quantitative determination of fatty acids was made with high resolution capillary gas-liquid chromatography, with the use of internal standard.

Processing of erythrocyte membranes

Erythrocyte mass was washed with isotonic sodium chloride solution three times, and then haemolysed with distilled water at room temperature. We added ice-cold isopropyl alcohol containing 0.5% BHT (butylated hydroxitoluol, antioxidant). Samples were stored on -80°C until further analysis. Erythrocyte membrane lipids were separated with the help of thin layer chromatography to phosphatidylcholine (PC) and phosphatidylethanolamine (PE) fractions. The further processing and chromatographic evaluation of the samples was done according to the methodology of the analysis of plasma samples.

Processing of human milk samples

Human milk samples were stored on -80°C until analysis. We pipetted the content from the samples into capillary tubes that were centrifuged for 5 minutes in a capillary centrifuge. After 5 minutes we measured the ratio between fat and the sum of milk. The crematocrit and fat content of human milk was calculated with the help of the following formulas:

$$\text{Crematocrit: } \text{milk fat} * 100 / \text{sum of milk}$$

$$\text{Fat (g/dl): } (\text{crematocrit} - 0.59) / 1.46$$

In the case when the crematocrit of a human milk sample was over 2%, it was attenuated on the basis of the following formula:

$$\text{Fat (g/dl): } ((\text{crematocrit} * 10) - 10) * 10$$

Milk samples needed to be attenuated were added 60°C isotonic sodium chloride solution. We made methyl esters from the fatty acids with hydrochloric acid methanol, and chromatographic evaluation of the samples was done according to that written down by plasma samples.

Statistical analysis

For statistical analysis of the data we used Windows SPSS 11.5 program. We used two-sided Student t-test for calculating statistical differences between anthropometrical data of two different groups, while differences between fatty acid data were calculated with Mann-Whitney test. Anthropometrical data of the same group between two timepoints was analysed with one-sided t-test, whereas fatty acid values were compared with Wilcoxon test. Correlations between *trans* fatty acids and cis isomers were calculated with Spearman's linear correlation analysis.

1. Cis and trans isomeric polyunsaturated fatty acids in diabetes mellitus

1.1 *Cis and trans fatty acids in diabetic young adults and controls*

Persons

Thirtyfour diabetic young adults and thirtysix controls were enrolled in our study. We investigated the fatty acid composition of four plasma (PL, TG, STE and NEFA) and two erythrocyte membrane fractions (PC, PE).

Results

Values of *trans* hexadecenoic acid (C16:1n-7*t*) were significantly lower in diabetic young adults than in controls in the PL, TG and PE fractions. We did not found any significant differences in the values of *trans* octadecenoic acid (C18:1n-7/9*t*) and *trans* octadecadienoic acid (C18:2n-6*tt*), but the sum of *trans* fatty acids was significantly lower in the diabetic group than in controls in the STE and NEFA fractions.

Values of LA were significantly higher in the STE, but significantly lower in the NEFA and PC lipids in diabetic young adults than in controls. Values of AA and the n-6 LCPUFA were significantly higher in the diabetics than in controls in the PL fraction. The n-3 essential fatty acid, ALA was significantly lower in the NEFA fraction in the diabetic group than in controls. Values of DHA were similarly significantly lower in the STE, PC and PE lipids in diabetics than in controls. Values of the n-3 LCPUFA were significantly lower in the STE, TG, NEFA, PC and PE lipids in diabetic young adults than in controls.

The ratios of n-3 to n-6 PUFA were significantly lower in the PL, STE, PC and PE fractions in diabetic young adults than in controls. The ratios of n-3 to n-6 LCPUFA were also significantly lower in all of the investigated lipid fractions in diabetics than in controls.

In diabetic young adults we found significant negative correlations between *trans* octadecenoic acid and the most important n-6 metabolite, AA in the PL and PE fractions, and between the values of *trans* octadecenoic acid and DHA in the PE fraction. Values of docosapentaenoic acid (DPA, C22:5n-3) correlated significantly and inversely to the values of *trans* octadecenoic acid in the PL and TG fractions, to the

values of *trans* octadecadienoic acid in the TG fraction and to the sum of *trans* fatty acids in the PL and TG fractions. We found significant inverse correlation between values of *trans* octadecenoic acid and n-3 PUFA and n-3 LCPUFA in the PE fraction.

In controls we found significant negative correlations between, on the one hand, *trans* hexadecenoic acid and, on the other hand, values of AA, n-6 PUFA, n-6 LCPUFA, DPA, n-3 PUFA and n-3 LCPUFA in the PC fraction. Values of *trans* octadecenoic acid and n-6 PUFA were correlated also significantly and inversely to each other in the PL and NEFA fractions. We found significant negative correlation between, on the one hand, AA and, on the other hand, values of *trans* octadecenoic acid, and the sum of *trans* fatty acids in the PC fraction.

Conclusions

In our present study we found significantly higher LA and AA values in diabetic young adults, while values of the n-3 essential fatty acid, ALA, and its most important metabolite DHA were significantly lower in the diabetic group than in controls. Ratios of n-3 polyunsaturated fatty acids to n-6 polyunsaturated fatty acids, and ratios of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids were significantly lower in diabetics than in controls. This observation suggests that it might be useful to supplement the diet of diabetic patients 1-2 times per week with sea fish containing n-3 polyunsaturated fatty acids.

Values of *trans* isomers were significantly lower in the diabetics, than in controls. The human organism cannot synthesise *trans* fatty acids, we ingest them with our food, so the differences seen in the values of *trans* fatty acids could be explained with great probability by the different dietary intake of the two groups. We saw significant and inverse correlations between values of *trans* fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids in both diabetic patients and healthy controls.

1.2 Changes in *cis* and *trans* fatty acids during diabetic ketoacidosis in children

We investigated the relationship between diabetic ketoacidosis and fatty acid composition of plasma lipids in two studies. First we determined the changes in fatty acid values in a small group of children suffering from diabetic ketoacidosis (DKA). After that we followed up the changes in a diabetic child, in that multiple, repeated attacks of diabetic ketoacidosis occurred before the carbohydrate metabolism could permanently be stabilized.

1.2.1 Changes in fatty acid composition of plasma lipids in children suffering diabetic ketoacidosis

Persons

We investigated nine children, who were treated because of diabetic ketoacidosis at the Department of Paediatrics in Pécs. Venous blood samples were taken on admission and following the successful treatment of DKA. We analyzed the fatty acid composition of four plasma fractions (PL, TG, STE and NEFA).

Results

Values of the n-6 essential fatty acid, LA were significantly decreased after DKA in PL, TG and NEFA fractions. Values of the most important metabolite, AA were significantly higher in the TG fraction after DKA, while values of two 22-carbon metabolites derived from AA (C22:4n-6 and C22:5n-6) significantly increased in PL and NEFA fractions after DKA. Values of the n-3 essential fatty acid, ALA did not change in any fractions significantly, but its most important metabolite, DHA rose significantly in the TG after DKA. The AA/LA ratio reflecting the activity of Δ -5 and Δ -6 desaturase together, and (GLA+DHGLA)/LA ratio characterising the Δ -6 desaturation step rose significantly after DKA in the PL fraction.

There were no significant changes in the values of *trans* fatty acids after DKA in the PL, TG and STE fractions, but values of *trans* octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids increased significantly after DKA in the NEFA fraction. We found significant negative correlation between, on the one hand, LA and, on the other hand, values of *trans* octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids in the TG fraction during DKA, and after DKA between values of LA and *trans* octadecenoic acid in the PL fraction and values of LA and the sum of *trans* fatty acids in the NEFA fraction. Values of AA correlated significantly and inversely to values of *trans* octadecadienoic acid in the TG fraction, and to the sum of *trans* fatty acids in the STE fraction during DKA, and to values of *trans* octadecenoic acid in PL, *trans* octadecadienoic acid in STE, and the sum of *trans* fatty acids in PL fraction after DKA. Values of ALA were correlated significantly and inversely to *trans* octadecenoic acid, *trans* octadecadienoic acid and the sum of *trans* fatty acids in TG fraction during DKA and after DKA to values of *trans* octadecenoic acid in NEFA fraction and to values of the sum of *trans* fatty acids in the PL and NEFA fractions.

1.2.2 Changes in fatty acid composition of plasma lipids in a diabetic child during and after repeated episodes of ketoacidosis

Person

We investigated blood samples of a diabetic young adult during nine different ketoacidosis at admission and after recovery from DKA, that is, after finishing intravenous treatment. We investigated four plasma fractions (PL, TG, STE and NEFA). By the end of the 16th month of our observation we were finally able to convince the patient about the need of intensification of her therapy by subcutaneous continuous insulin infusion that led to the cessation of the need for repeated admission for DKA.

Results

Changes in fatty acid values were significant in the PL fraction. Values of the n-6 essential fatty acid, LA decreased significantly after DKA, while values of the metabolite dihomog- γ -linolenic acid (DHGLA, C20:3n-6) rose significantly. Although we did not find significant differences in the values of the most important metabolite, AA, but values of the from AA synthesized C22:4n-6 were significantly higher after than during DKA. Values of the n-3 essential fatty acid, ALA did not change significantly during the recovery from DKA, but values of its most important metabolite, DHA increased significantly after DKA.

Values of the AA/DHGLA ratio reflecting the Δ -5 desaturational step and the (GLA+DHGLA)/LA ratio reflecting the Δ -6 desaturational step were significantly higher after than during DKA. The AA/LA ratio reflecting the activity of Δ -5 and Δ -6 desaturase together was also significantly higher after than during DKA.

Conclusions

After diabetic ketoacidosis the values of the n-6 essential fatty acid, LA decreased significantly, while values of the from it synthesized n-6 polyunsaturated fatty acids increased significantly. These results can be explained with the increased transformation of LA. On the basis of product/substrate ratio it seems to be probable, that during the recovery from DKA the activity of Δ -6 desaturase enzyme is rising. Our results support our previous hypothesis that the differences seen in the availability of fatty acids in diabetic children could be connected to the non-physiological insulin status.

Fatty acid composition of plasma lipids after DKA came closer to values characteristic for healthy people. Therefore our results raise the possibility that differences in plasma fatty acid composition may play an additional role in the complex metabolic disturbance of diabetic ketoacidosis.

Observing nine subsequent ketoacidosis of a diabetic child we found similar result as investigating ketoacidosis of nine different children. So the phenomenon that values of LCPUFA are increasing in the plasma of diabetic children after recovery from DKA seems to be independent from the individual differences in fatty acid supply. This phenomenon observed several times in the same patient corroborates our previous observation that disturbances of fatty acid supply in diabetes is in strong correlation with insulin supply.

2. Cis and trans isomeric polyunsaturated fatty acids in expecting mothers and their newborns

2.1 Cis and trans polyunsaturated fatty acids in European expecting women during pregnancy and at delivery

Persons

In this study Spanish, German and Hungarian expecting mothers were included at the 20th week of gestation. At inclusion, at the 30th week of gestation and at delivery in all three countries colleagues measured the height, body weight, blood pressure of the mothers and they filled in detailed social and food frequency questionnaires and drew venous blood samples. In this study only healthy expecting mothers were included who had uncomplicated singleton pregnancy.

Part of the investigation was a supplementation study where women were divided into four groups and they received from the 20th week of gestation either 500 mg docosahexaenoic acid or 400 mg 5-metil-tetrahydro-folic acid or 500 mg docosahexaenoic acid and 400 mg 5-metil-tetrahydro-folic acid or placebo until delivery. Because supplementation may change the relationship between *trans* fatty acids and polyunsaturated fatty acids, so at the 30th week of gestation and at delivery we only evaluated the blood samples of the placebo group.

Results

At the 20th week of gestation values of *trans* hexadecenoic acid were significantly higher in German than in Spanish and Hungarian expecting mothers in the PC fraction. In the PE fraction in Hungarian expecting women values of all the investigated *trans* fatty acids were significantly lower, than in the mothers of the two other nations.

At the 20th week of gestation values of the essential fatty acid, LA correlated significantly and inversely to values of *trans* octadecadienoic acid in Spanish expecting mothers in the PC fraction. However, there were significant inverse correlations between the values of the most important n-6 metabolite, AA and almost all of the investigated *trans* fatty acids in all three nations in both erythrocyte membrane fractions.

We found no correlation between the n-3 essential fatty acid, ALA and *trans* fatty acids in the PC fraction, whereas in the PE fraction we found significant inverse correlation with all the investigated *trans* fatty acids in Spanish, and with *trans*

octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids in German expecting women. Values of the most important n-3 metabolite, DHA correlated significantly and inversely to all the investigated *trans* fatty acids in German expecting mothers in the PC fraction, and in both German and Spanish expecting mother in the PE fraction. We found significant negative correlations between, on the one hand, values of DHA and, on the other hand, *trans* octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids in Spanish and Hungarian expecting mothers in the PC fraction, and we also found negative correlation with the values of *trans* octadecadienoic acid in Spanish expecting mothers in the PC fraction.

At the 30th week of gestation values of *trans* hexadecenoic acid were significantly higher in Spanish than in Hungarian expecting mothers in the PC fraction. Values of *trans* octadecenoic acid were significantly higher in Spanish than in German and Hungarian expecting mothers. In the PE fraction values of *trans* octadecenoic acid in Spanish expecting mothers were again the highest. Values of the sum of *trans* fatty acids were also significantly higher in Spanish than in German expecting mothers.

At the 30th week of gestation we found significant negative correlations between, on the one hand, values of the essential fatty acid, LA and, on the other hand, *trans* octadecenoic acid, *trans* octadecadienoic acid and the sum of *trans* fatty acids in Spanish expecting mothers in the PC fraction, while we found significant positive correlations with *trans* octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids in Hungarian expecting mothers in the PE fraction. We found significant negative correlations between the values of the most important n-6 metabolite, AA and all the investigated *trans* fatty acids in German expecting mother in both PC and PE fractions. We did not found any negative correlations between *trans* isomers and values of AA in the PC fraction of the two other nations, but in the PE fraction we found significant negative correlations with values of *trans* octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids in German, and with values of *trans* octadecadienoic acid in Hungarian expecting women. Values of the most important n-3 metabolite, DHA correlated significantly and inversely to all of the investigated *trans* fatty acids in German expecting women in both PC and PE fractions. We also found significant inverse correlations with *trans* octadecenoic acid in Spanish mothers in the PC and PE fractions and with the sum of *trans* fatty acids in the PE fraction.

At delivery we found no significant differences between the values of *trans* fatty acids in either PC, or PE fractions in the mothers of the three nations.

At delivery we found no significant correlations between the essential fatty acid, LA and the investigated *trans* fatty acids in any of the nations. In contrast, values of the most important n-6 metabolite, AA correlated significantly and inversely to all the investigated *trans* fatty acids in Spanish mothers in the PE fraction. We found significant negative correlations between values of, on the one hand, ALA and, on the other hand, *trans* octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids in Spanish mothers in the PE fraction. Values of the most important n-3 metabolite, DHA correlated significantly and inversely to *trans* hexadecenoic acid in the PC fraction, and to *trans* octadecenoic acid and the sum of *trans* fatty acids in the PE fraction.

Conclusions

In our present study we found significant negative correlations between values of *trans* fatty acids and the physiologically important n-3 and n-6 long chain polyunsaturated fatty acids at the 20th week of gestation. This negative correlation was observed also at the 30th week of gestation and at delivery. Because *trans* fatty acids are not synthesized in the human body, *trans* fatty acids detected in the maternal circulation should come from diet (differences seen in *trans* fatty acid content of blood samples of Spanish, German and Hungarian mothers could be explained with the different dietary intakes). Because AA and DHA play an important role in the development of fetal nervous system, higher maternal *trans* fatty acid intake could disturb the n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid supply of the mother and the fetus too.

2.2 Cis and trans fatty acids in cord blood of European newborns

Persons

We investigated newborns of the mothers participated who received placebo during pregnancy.

Results

We found no significant differences among the *trans* fatty acid values in cord blood of Spanish, German and Hungarian newborns either in PC or PE fractions.

Values of the essential fatty acid, LA correlated significantly and inversely to *trans* octadecadienoic acid in the PC fraction in cord blood lipids of German newborns. Values of the most important n-6 metabolite, AA correlated significantly and inversely to values of all the investigated *trans* fatty acids in Spanish newborns in the PC and PE

fractions. We also found significant negative correlations with *trans* hexadecenoic acid in Hungarian newborns in the PC fraction, and in German newborns with the sum of *trans* fatty acids in the PE fraction.

We found significant negative correlation between the essential ALA and the *trans* octadecenoic acid in German newborns in the PC fraction. Values of DHA correlated significantly and negatively to *trans* octadecenoic acid, *trans* octadecadienoic acid and the sum of *trans* fatty acids in Spanish newborns in the PC fraction.

Conclusions

Trans fatty acids found in the cord blood of newborns come from the maternal blood, so they reflect maternal diet. Similarly to expecting women, we found significant negative correlations between *trans* isomers and the values of the two most important long-chain metabolites, AA and DHA in newborns. These results suggest that *trans* fatty acid intake during pregnancy could disturb the availability of those metabolites that play an important role in the perinatal development of the nervous system in the fetus.

From the further scientific research point of view our results show that *trans* isomeric polyunsaturated fatty acids should be taken into account as confounders in studies investigating DHA supplementation in expecting women.

3. Cis and trans polyunsaturated fatty acids in human milk

3.1 Cis and trans polyunsaturated fatty acids at the 6th week of lactation

Persons

In this prospective birth cohort study we enrolled those expecting women who came to the Department of Gynecology and Obstetrics at the University of Ulm and gave birth to healthy, term newborns. We excluded those mothers from the further analysis, whose child was born before the 32nd week of gestation, or whose birth weight was under 2500 g or the newborn was transferred to neonatal intensive care unit after birth.

Six weeks postpartum German colleagues contacted by telephone 1024 mothers (96%) successfully, 786 (76.7%) were still breastfeeding their infants, and 769 milk samples (that is 97.8% of the previous value) could be collected. A trained nurse visited all women who were still breastfeeding and collected 10 ml human milk, which was immediately frozen.

Results

Although we did not find significant correlations between the 16-carbon *trans* hexadecenoic acid and the values of the n-6 essential fatty acid, LA, values of the from it synthesized metabolites, DHGLA and AA showed weak, but significant positive correlations with *trans* hexadecenoic acid. We also found significant positive correlation between the values of *trans* hexadecenoic acid and the n-3 essential fatty acid, ALA.

We found significant and strong negative correlations between the values of, on the one hand, the 18-carbon *trans* polyunsaturated fatty acid, *trans* octadecenoic acid and, on the other hand, the n-6 essential fatty acid, LA and the from its synthesized γ -linolenic acid (C18:3n-6, GLA), DHGLA and AA. Values of the n-3 essential fatty acid, ALA and the from its synthesized eicosapentaenoic acid (C20:5n-3, EPA), DPA and DHA were also significantly and inversely correlated to *trans* octadecenoic acid. Similarly, we found significant negative correlations between the *trans* octadecadienoic acid and the values of LA and the from it synthesized DHGLA and AA. Values of *trans* octadecadienoic acid and the n-3 essential fatty acid, ALA and the from it synthesized EPA, DPA and DHA correlated significantly and inversely.

The sum of *trans* fatty acids showed significant negative correlations with the values of the essential n-6 fatty acid, LA and the from it synthesized DHGLA and AA. We also found significant inverse correlation between the sum of *trans* fatty acids and the values of essential n-3 fatty acid, ALA and the from it synthesized EPA and DHA. On the one hand, the sum of *trans* fatty acids and, on the other hand, values of n-6 PUFA and the sum of n-6 LCPUFA correlated significantly and inversely. The inverse correlation between the sum of *trans* fatty acids and the sum of n-6 LCPUFAs proved to be stronger than the negative correlation found between the sum of *trans* fatty acids and n-6 PUFAs.

3.2 *Cis and trans polyunsaturated fatty acids at the 6th month of lactation*

Persons

We investigated the mothers who participated in the birth cohort study in Ulm. Six months postpartum German colleagues contacted the mothers by telephone and 462 milk samples could be collected.

Results

We did not find any significant correlation between the 16-carbon *trans* hexadecenoic acid and values of the n-6 essential fatty acid, LA, and the from it synthesized most important metabolite, AA, but we found significant positive correlation between the values of *trans* hexadecenoic acid and GLA. We did not found significant correlations between values of *trans* hexadecenoic acid and the values of the n-3 essential fatty acid, ALA and its most important metabolite, DHA, but values of *trans* hexadecenoic acid and EPA correlated significantly and positively, while with DPA they were correlated significantly and negatively.

We found significant and strong negative correlations between the 18-carbon *trans* octadecenoic acid and values of the essential fatty acid, LA and the from it synthesized GLA, DHGLA and AA. We also found significant negative correlations between *trans* octadecenoic acid and values of the n-3 essential fatty acid, ALA and its two metabolites, EPA and DPA. We found significant negative correlations between the *trans* octadecadienoic acid and values of the essential fatty acid, LA, and the from it synthesized GLA and AA. We found no significant correlation between *trans* octadecadienoic acid and values of the essential fatty acid, ALA, but values of *trans*

octadecadienoic acid and the most important n-3 metabolites, EPA, DPA and DHA correlated significantly and inversely.

Values of the sum of *trans* fatty acids showed significant negative correlations with the n-6 essential fatty acid, LA and its most important metabolite, AA, and the n-3 essential fatty acid, ALA. However we did not find significant correlation between the sum of *trans* fatty acids and DHA. The sum of *trans* fatty acids and values of both n-6 PUFA and the n-6 LCPUFA correlated significantly and inversely.

Conclusions

Several factors support the strength of the present study. First we investigated a sizeable group of lactating mothers: the number of investigated mothers was almost twice as high as the cumulative number of the mothers investigated in the 3 previous studies that reported associations between *trans* fatty acids and polyunsaturated fatty acids in human milk. Second we investigated a relatively homogenous group of lactating mothers both at the 6th week and 6th month of lactation. Third, we were able to control for the confounding factor of nationality.

In our present birth cohort study we found significant inverse correlations between the 18-carbon *trans* polyunsaturated fatty acids, the *trans* octadecenoic acid and *trans* octadecadienoic acid and the long chain polyunsaturated fatty acids at the 6th week of lactation in human milk. However, we did not find negative correlations between the 16-carbon *trans* polyunsaturated fatty acid and the long chain, polyunsaturated metabolites. Because *cis* and *trans* isomers use the same enzymes during their metabolism, our results raise the possibility that 18-carbon *trans* isomers may reduce long chain polyunsaturated fatty acid supply in human milk.

At the 6th month of lactation we still found strong negative correlations between *trans* octadecenoic acid and *trans* octadecadienoic acid and values of the most important n-3 and n-6 fatty acids.

Because *trans* fatty acids found in the human milk must originate from the maternal diet, our present results raise the possibility that maternal *trans* fatty acid intake may disturb in breastfed infants the long chain, polyunsaturated fatty acid supply that play an important role in the development of nervous system.

New results

1. We found significantly lower n-3 and higher n-6 fatty acid values in diabetic young adults than in healthy controls.
2. At studying the effect of diabetic ketoacidosis on essential fatty acid metabolism we found that during recovery from ketoacidosis the percentage contribution of essential fatty acids to plasma lipids is decreasing, while the percentage contribution of long-chain polyunsaturated fatty acids is increasing. These changes indicate that the metabolism of essential fatty acids is influenced the effect of insulin.
3. By investigation the course of repeated ketoacidosis in a young adult, i. e. by excluding the effect of diet among individuals, we corroborated the observation on the role of insulinemia in essential fatty acid metabolism.
4. We found significant negative correlations between values of *trans* fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting mothers both at the 20th and 30th week of pregnancy and at delivery.
5. We also found significant negative correlations between *trans* fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in cord blood samples of newborns.
6. In human milk samples of in a sizeable group of lactating mothers, values of *trans* isomers and polyunsaturated fatty acids correlated significantly and inversely at the 6th week of lactation.
7. We still found negative correlations between *trans* isomers and values of polyunsaturated fatty acids at the 6th month of lactation.

Practical use of the results

1. Lower n-3 polyunsaturated fatty acids found in young diabetic adults than in controls and the decreasing ratios of n-6 polyunsaturated fatty acids to n-3 polyunsaturated fatty acids during recovery of diabetic ketoacidosis suggest that the supplementation of the diet of diabetics with food rich in n-3 fatty acids may be beneficial.
2. During pregnancy *trans* fatty acid intake may influence the long chain polyunsaturated fatty acid supply that play an important role in the maturation of fetal nervous system, so it might be useful to give the following advices to expecting women: they should reduce in their diet the quantity of margarines, fried food, biscuits and cakes containing hydrogenized oils in large amounts.
3. On the basis of the negative correlations between *trans* fatty acids and long chain polyunsaturated fatty acids in human milk samples of lactating women it might be useful to advise also lactating women to lower the dietary intake of *trans* fatty acids.
4. At planning each scientific study in that fatty acid supply is investigated in expecting or lactating women supplemented with long chain polyunsaturated fatty acids, dietary intake of *trans* fatty acids have to be considered as an independent confounding variable.

Acknowledgement

I would like to thank Professor Dénes Molnár for giving me possibility in his Ph.D. program for completing my work. Grateful acknowledgements are due to the foreign colleagues too: Professor Cristina Campoy coordinating the NUHEAL study in Granada, Spain and her colleagues, and in Germany, Munich, Professor Berthold Koletzko and his colleagues. I would like to thank to the colleagues in Ulm and Heidelberg, who carried out the birth cohort study, especially to Dr. Maria Weyermann, who helped me with the statistical analysis. I would like to thank Professor Günther Boehm that he made the samples of the birth cohort study available for us and that he supported me to participate in the ESPGHAN Nutrition Summer School. I would like to thank the work of assistants and colleagues who helped me with taking samples. I would like to thank Tamás Marosvölgyi and dr. István Burus their help in the laboratory works and evaluating chromatograms. Special thanks are due to my supervisor, Professor Tamás Decsi, who continuously supported me, gave me useful advices and gave me possibility to enrich my knowledge in congresses and trainings. I would like to express my gratitude to my family for their support and patience, with that they helped me in preparing my Ph.D. dissertation.

Publications in the topic of the thesis

1. Decsi T, Campoy C, Demmelmair H, **Szabó É**, Jakobik V, Dolz V, Koletzko B: Várandós anyák étrendjének kiegészítése halolaj eredetű n-3 zsírsavakkal: a "NUHEAL" nemzetközi vizsgálat. *Gyermekgyógyászat* 56: 322-327, 2005.
2. **Szabó É**, Soltész Gy, Kozári A, Erhardt É, Marosvölgyi T, Decsi T: A diabéteszes ketoacidosis rendeződésének hatása a plazma zsírsavösszetételére. *Tavaszi Szél 2005, Konferenciakiadvány, (ISBN 963 218 368 1)*, 356-359, 2005.
3. Decsi T, **Szabó É**, Kozári A, Erhardt É, Marosvölgyi T, Soltész Gy: Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of diabetic children during and after diabetic ketoacidosis. *Acta Paediatrica* 94: 850-855, 2005. (IF₂₀₀₅: 1,128)
4. **Szabó É**: Régi problémák fiatalok szemszögéből - A *transz* és az esszenciális zsírsavak összefüggései. *Medical Tribune*, IV. évf. 4. szám, 14, 2006.
5. **Szabó É**, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy, Decsi T: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis ismétlődése során. *Gyermekgyógyászat* 57: 131-135, 2006.
6. **Szabó É**, Lohner Sz, Molnár D, Decsi T: A *transz* izomér telítetlen zsírsavak kedvezőtlen hatásai a perinatális időszakban. *Gyermekorvos Továbbképzés* 5: 129-132, 2006.
7. **Szabó É**, Jakobik V, Marosvölgyi T, Decsi T: A méhen belüli tápanyag-ellátottság a gyermekkorra áthúzódó kognitív hatásai *Gyermekorvos Továbbképzés* 6: 48-53, 2007.
8. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Negatív korreláció az anyatej *transz* oktadecénsav és hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavtartalma között. *Grastyán Endre Szakkollégium Tanulmánykötetei* 6. (ISBN: 978-963-642-214-1) 63-68, 2007.
9. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: Trans octadecenoic acid and trans octadecadienoic acid are inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk: results of a large birth cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition* 85: 1320-1327, 2007. (IF₂₀₀₇: 6,603)
10. Decsi T, **Szabó É**, Burus I, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy: Low contribution of n-3 polyunsaturated fatty acids to plasma and erythrocyte

membrane lipids in diabetic young adults. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids* 76: 159-164, 2007. (IF₂₀₀₇: 2,000)

11. **Szabó É**, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy and Decsi T: Long-chain polyunsaturated fatty acids in a diabetic teenager during and after nine repeated episodes of diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* (accepted for publication, IF₂₀₀₇: 2,314)
12. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: A transz zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak közötti összefüggés az anyatejben. *Gyermekgyógyászat* 59: 296-299, 2008.

Presentations in the topic of the thesis (as first author)

1. **Szabó É**, Decsi T, Marosvölgyi T, Minda H, Burus I, Soltész Gy: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis rendeződésekor. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2003. évi Nagygyűlése, Szeged, 2003.
2. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women. 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Párizs, 2004. (poster presentation)
3. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: *Transz* izomér zsírsavak és az esszenciális zsírsavak metabolizmusa várandós anyákban. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 2004. Évi Nagygyűlése, Debrecen, 2004.
4. **Szabó É**, Decsi T, Marosvölgyi T, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis ismétlődése során. Fiatal Gyermekorvosok Országos Találkozója, Budapest, 2005.
5. **Szabó É**, Soltész Gy, Kozári A, Erhardt É, Marosvölgyi T, Decsi T: A diabéteszes ketoacidosis rendeződésének hatása a plazma zsírsavösszetételére. Tavaszi Szél Konferencia, Debrecen, 2005.
6. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: A *transz* zsírsavak és az esszenciális zsírsavak közötti összefüggés európai újszülöttekben. Magyar Gyermekorvosok Társasága 2005. évi Nagygyűlése, Balatonszárszó, 2005.

7. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: A *transz* zsírsavak és az esszenciális zsírsavak közötti összefüggés magyar várandós anyákban és újszülöttjeikben. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXII. Tudományos Ülése, Eger, 2005.
8. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A *transz* oktadecénsav és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között negatív korreláció van az anyatejben. Semmelweis Egyetem Ph.D. Tudományos Napok, Budapest, 2006.
9. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Negatív korreláció az anyatej *transz* oktadecénsav és hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavtartalma között. 4. Grastyán Konferencia, Országos Interdiszciplináris Konferencia, Pécs, 2006.
10. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Trans octadecenoic acid is inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk. 39th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Dresden, 2006.
11. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A 18 szénatomot tartalmazó *transz* zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak között negatív korreláció van az anyatejben. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXIII. Tudományos Ülése, Lillafüred, 2006.
12. **Szabó É**, Jakobik V, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jimenez M, Demmelmair H, Decsi T: Trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women at mid-gestation. ESPGHAN Young Investigators Research Forum, Schliersee, 2007.
13. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk at the 6th month of lactation. 40th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Barcelona, 2007. (poster presentation)
14. **Szabó É**, Boehm G, Beerman C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A *transz* zsírsavak és a hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak közötti

összefüggés az anyatejben a szoptatás hatodik hónapjában. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XXIV. Tudományos Ülése, Pécs, 2007.

15. **Szabó É**, Boehm G, Beerman C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: A cisz és transz izomér telítetlen zsírsavak közötti összefüggés az anyatejben. A Magyar Gyermekorvos Társaság 2008. évi Nagygyűlése, Szeged, 2008. (poster presentation)
16. **É Szabó**, G Boehm, C Beermann, M Weyermann, H Brenner, D Rothenbacher, T Decsi: Correlations between cis and trans fatty acids in human milk both at the 6th week and 6th month of lactation. 2nd Congress of the European Academy of Paediatrics, Nice, 2008. (poster presentation)

Abstracts published in journals on the topic of the thesis

1. **Szabó É**, Decsi T, Marosvölgyi T, Minda H, Burus I, Soltész Gy: A plazma zsírsavösszetételének változása diabéteszes ketoacidosis rendeződésekor. *Gyermekgyógyászat* 54 (Supplementum 1): S137, 2003.
2. Decsi T, Minda H, **Szabó É**, Erhardt É, Kozári A, Marosvölgyi T, Burus I, Soltész Gy: Fatty acid composition of plasma lipids during and after diabetic ketoacidosis. *Pediatric Research* 54 (4): 600, 2003.
3. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: *Transz* izomér zsírsavak és az esszenciális zsírsavak metabolizmusa várandós anyákban. *Gyermekgyógyászat* 55 (Supplementum 2): S99, 2004.
4. Campoy C, Marchal G, Decsi T, Cruz M, **Szabó É**, Demmelmair H, Rodríguez M, Rivero M, Koletzko B: Spanish pregnant women's plasma phospholipids LC-PUFAs concentrations & its influence on their newborns. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S11, 2004.
5. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Kovács A, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S101, 2004.

6. Kovács A, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in expecting women. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S512, 2004.
7. Campoy C, Caño A, Decsi T, Jerez A, **Szabó É**, Demmelmair H, Rodríguez M, Rivero M, Koletzko B: Spanish pregnant women's plasma phospholipids LC-PUFAs concentrations & its influence on their newborns. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39 (Supplement 1): S534, 2004.
8. Decsi T, Campoy C, Demmelmair H, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Jiménez M, Koletzko B: Do trans isomeric fatty acids interfere with the metabolism of long-chain polyunsaturates in expecting women? *Pediatric Research* 63(3): 475, 2004.
9. Dolz V, Campoy C, Molloy A, Scott J, Marchal G, Decsi T, **Szabó É**, Koletzko B: Homocysteine, folate & methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C→T polymorphism in Spanish pregnant woman and in their offspring. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40 (5): 623-24, 2005.
10. **Szabó É**, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: A *transz* zsírsavak és az esszenciális zsírsavak közötti összefüggés európai újszülöttekben. *Gyermekgyógyászat* 56 (Szupplementum 1): S136, 2005.
11. Kovács A, Campoy C, Koletzko B, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Jiménez M, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte membrane lipids in pregnant women. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 569: 164-165, 2005.
12. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Rothenbacher D, Decsi T: Trans octadecenoic acid is inversely related to long-chain polyunsaturates in human milk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42 (5): e6-7, 2006.
13. **Szabó É**, Boehm G, Beermann C, Weyermann M, Brenner H, Rothenbacher D, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk at the 6th month of lactation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 44 (Supplement 1): e316, 2007.
14. Marosvölgyi T, Campoy C, Koletzko B, **Szabó É**, Jakobik V, Perdillo S, Demmelmair H, Decsi T: Inverse association between trans isomeric and long-

chain polyunsaturated fatty acids in erythrocyte lipids at mid-gestation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 44 (Supplement 1): e318, 2007.

15. T. Marosvölgyi, C. Campoy, B. Koletzko, **É. Szabó**, V. Jakobik, M. Jimenez, H. Demmelmair, T. Decsi: Trans isomeric and long-chain polyunsaturated fatty acids are inversely correlated in erythrocyte membrane lipids at mid-gestation. *Acta Paediatrica* 96 (Supplement 456): 137, 2007.

Other abstracts published in journals

1. **Szabó É**, Marosvölgyi T, Erhardt É, Molnár D, Decsi T: A palmitolénsav magas aránya elhízott gyermekek plazmalipidjeiben. *Gyermekegyógyászat* 57: 255-256, 2006.
2. **Szabó É**, Marosvölgyi T, Erhardt É, Molnár D, Decsi T: Plazmalipidek palmitolénsav értékei elhízott gyermekekben. *Gyermekegyógyászat* 57: *Szupplementum 1*: S73, 2006.
3. Marosvölgyi T, **Szabó É**, Erhardt É, Molnár D, Decsi T: High contribution of palmitoleic acid to plasma lipid classes in obese children with and without metabolic risk factors related to obesity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42: e83, 2006.
4. Tárnok A, Horváth M, Papp K, **Szabó É**, Jakobik V, Decsi T: Low contribution of eicosapentaenoic and dihomo-gamma-linolenic acids to plasma lipids in children with celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 42: e18, 2006.
5. Decsi T, Marosvölgyi T, **Szabó É**, Erhardt É, Molnár D: Palmitoleic acid, an indicator of endogenous lipogenesis in plasma lipids of obese children with and without metabolic risk factors related to obesity. *Obesity Reviews* 8: s41, 2007.